

NOVEL PROSTAGLANDIN E1 DERIVATIVE AND PRODUCTION THEREOF**Publication number:** JP63002972**Publication date:** 1988-01-07**Inventor:** NAKAMOTO YASUMASA; ISHIZUKA YORIYASU;
KATO YUICHI; NAKAO TAKESHI; TAKESHIMA
MITSUO; MIYAGAWA RYOZO**Applicant:** NIHON IYAKUHIN KOGYO CO LTD**Classification:**

- International: A61K31/557; A61K31/5575; A61P9/00; C07C67/00;
C07C401/00; C07C405/00; A61K31/557; A61P9/00;
C07C67/00; C07C401/00; C07C405/00; (IPC1-7):
A61K31/557; C07C177/00

- European:

Application number: JP19860142961 19860620**Priority number(s):** JP19860142961 19860620[Report a data error here](#)**Abstract of JP63002972**

NEW MATERIAL: A compound shown by formula I (R is H or lower alkyl; R1 is 5-7C alkyl; broken line is alpha steric configuration of bond between stoms, wedge line is beta steric configuration of bond between stoms and wavy line is alpha of beta steric configuration of bond between atoms or mixture thereof) and a salt thereof. EXAMPLE: (11S, 13E, 15S)-11, 15-dihydroxy-10, 10-dimethyo-9-oxoprost-13-en-1-oic acid methyl ester. **USE:** Useful for treatment for human diseases as a drug effective for improving cerebral blood flow, peripheral circulation, peripheral blood circulation disorder, etc.

PREPARATION: A compound shown by formula III (R' is lower alkyl; R2 is OH-protecting group) obtained by using 5,5-dimethyl-4-hydroxy-2-cyclopentenone shown by formula II as a raw material is deprotected and then hydrolyzed or hydrolyzed and deprotected to give a compound shown by formula I wherein R is H.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑪ 公開特許公報 (A) 昭63-2972

⑪ Int. Cl.
C 07 C 177/00
// A 61 K 31/557

識別記号
104
ABN

府内整理番号
7419-4H

⑪ 公開 昭和63年(1988)1月7日

審査請求 未請求 発明の数 3 (全22頁)

⑫ 発明の名称 新規プロスタグラジンE; 誘導体及びその製法

⑪ 特 願 昭61-142961

⑪ 出 願 昭61(1986)6月20日

⑫ 発 明 者 中 本 泰 正 富山県高岡市丸の内5-26
⑫ 発 明 者 石 塚 仍 康 富山県高岡市大町5-27
⑫ 発 明 者 嘉 藤 裕 一 富山県富山市新庄銀座115-3
⑫ 発 明 者 中 尾 武 司 富山県高岡市伏木国分441-1
⑫ 発 明 者 竹 鶴 光 雄 富山県中新川郡舟橋村舟橋1011
⑫ 発 明 者 宮 川 良 三 富山県富山市五福末広町834-48
⑫ 出 願 人 日本医薬品工業株式会社 富山県富山市総曲輪1丁目6番21
社
⑫ 代 理 人 弁理士 小田島 平吉 外1名

明細書

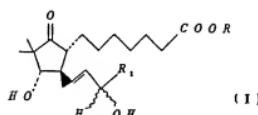
1 発明の名称

新規プロスタグラジンE; 誘導体及びその製法

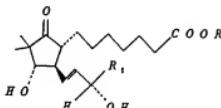
もしくはそれらの混合物であることを示す、
で表わされる新規プロスタグラジンE; 誘導体
及びその薬学的に許容し得る塩類。

2 特許請求の範囲

1. 下記式 (I)



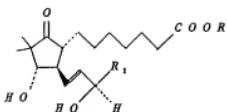
但し式中、Rは水素原子もしくは低級アルキル基を示し、R₁はC₁~C₄のアルキル基を示し、そして式中の波線(-----)は原子間の結合がアルファ立体配置であることを示し、くさび線(—■—)は原子間の結合がベータ立体配置であることを示し、波線(~~~~~)は原子間の結合がアルファ又はベータ立体配置のいずれかであるか、



但し式中、R、R₁、波線(-----)及びくさび線(—■—)は式(I)について前記したと同様である。

で表わされる特許請求の範囲第1項記載のプロスタグラジンE; 誘導体及びその薬学的に許容し得る塩類。

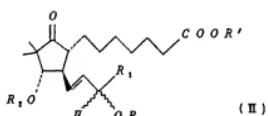
3. 下記式



但し式中、 R 、 R_1 、破線(-----)及びくさび線(—■—)は式(I)について前記したと同様である。

で表わされる等許請求の範囲第1項記載のプロスタグラランジン E_1 誘導体及びその薬学的に許容し得る塩類。

4. 下記式(II)

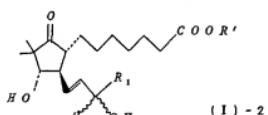


但し式中、 R' は低級アルキル基を示し、

- 5 -

で表わされる新規プロスタグラランジン E_1 誘導体及びその薬学的に許容し得る塩類の製造。

5. 下記式(I)-2



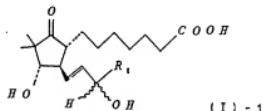
但し式中、 R' は低級アルキル基を示し。
 R_1 は C_1 ～ C_7 のアルキル基を示し、そして式中の破線(-----)は原子間の結合がアルファ立体配置であることを示し、くさび線(—■—)は原子間の結合がベータ立体配置であることを示し、波線(~~~~~)は原子間の結合がアルファ又はベータ立体配置のいずれかであるか、もしくはそれらの混合物であることを示す。

で表わされる化合物を、加水分解反応に試すことを特許とする下記式(I)-1

- 5 -

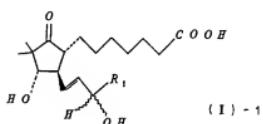
R_1 は C_1 ～ C_7 のアルキル基を示し、 R は水酸基の保護基を示し、そして式中の破線(-----)は原子間の結合がアルファ立体配置であることを示し、くさび線(—■—)は原子間の結合がベータ立体配置であることを示し、波線(~~~~~)は原子間の結合がアルファ又はベータ立体配置のいずれかであるか、もしくはそれらの混合物であることを示す。

で表わされる化合物を脱保護基反応後、加水分解反応に試すか、加水分解反応後、脱保護基反応に試すことを特許とする下記式(I)-1



但し式中、 R_1 、破線(-----)、くさび線(—■—)及び波線(~~~~~)は上記したと同様、

- 4 -



但し式中、 R_1 、破線(-----)、くさび線(—■—)及び波線(~~~~~)は上記したと同様、

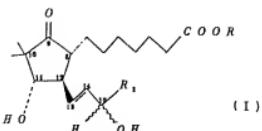
で表わされる新規プロスタグラランジン E_1 誘導体及びその製薬学的に許容し得る塩類の製法。

5. 発明の詳細な説明

本発明は、従来公知文献未記載のプロスタグラランジン E_1 誘導体及びその製法に関する。該新規プロスタグラランジン E_1 誘導体ならびにその薬学的に許容し得る塩類は、たとえば、脳血流の改善や末梢循環、末梢循行腫瘍などの改善に有効な医薬として、人の疾患の予防もしくは治療などの処置に有用である。かつて、医学及び薬学上極めて重要な位置を有する。

- 6 -

更に詳しきは、本発明は下記式(I)

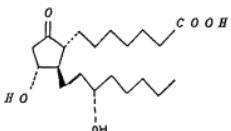


但し式中、 R は水素原子もしくは低級アルキル基を示し、 R_1 は C_1 ～ C_6 のアルキル基を示し、そして式中の波線(-----)は原子間の結合がアルファ立体配置であることを示し、くさび線(—)は原子間の結合がベータ立体配置であることを示し、波継(~~~~~)は原子間の結合がアルファ又はベータ立体配置のいずれかであるか、もしくはそれらの混合物であることを示す、て表わされる新規プロスタグランジンE₁、誘導体及びその楽学的に許容し得る塩類に関する。本発明はまた、該化合物の製法に関する。

上記式(I)において、式中、8位、11位、

- 7 -

15-エン-1-オイクアシドと命名されてゐる [*CHEMICAL ABSTRACTS - Vol. 95, 1981 - CHEM. SUBSTANCE INDEX INDEX 5921CS*]。



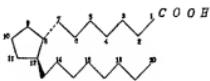
上記構造式において波継(-----)で示した結合はアルファ立体配置を即ちこの平面の下向きに置換基が結合していることを意味する。又くさび継(—)で示した結合はベータ立体配置を、即ちこの平面の上向きに置換基が結合していることを意味する。

更に、これらPGの生理活性作用は、例えば循環器系、呼吸器系、消化器系、泌尿器系、生殖器系、中枢神経系などの生体組織のはとんど全ての組織において作用することが報告されている〔例え

12位及び15位の炭素原子は光学活性な炭素原子を示し、但し15位の炭素原子については光学活性でない場合も包含する。

プロスタグランジン(PG)はアラキドン酸から生体内で生合成される化合物であつて、微量で種々の重要な生理作用を示す生理活性物質であることが知られている。

古に、PGは下記式の構造を有するプロスタン酸の誘導体であり、



その5員環部分の構造により例えれば B 、 $F\alpha$ 、 A 、 B 、 C 、 D 等の各種のタイプに分類されることもよく知られている〔例えれば「月刊薬事」Vol. 22、51(1980)〕。

例えれば PGB_1 は次の構造式で表わされる化合物であつて、(11 α 、15 E 、15 S) - 11 α 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-プロスタン。

- B -

ば「月刊薬事」Vol. 22、49(1980)〕。

従来、天然型のPGのいくつか例えれば $PGF_1\alpha$ 、 $PGF_2\alpha$ 、 PGE_1 、 PGE_2 などは医薬品としてすでに実用化されている。

しかしながら天然型のPGは概して代謝が速く、また化学的に不安定なものが多く、さらに副作用の問題もあり、加えてその生理活性作用が必ずしも特異的でないという欠点を有する。

近年、天然型のPGの上の如き欠点をもたらすより優れた特異的な性質を有する非天然型のPGを開発しようとする試みが行われている。

本発明者ははこのよう非天然型のPGの開発研究を行つて来た。その結果、前記式(I)で表わされる從来文献未記載の PGB_1 、誘導体及びその楽学的に許容し得る塩類の合成に成功し、かつ天然型の PGB_1 と比らべて該式(I)化合物及びその塩類は化学的に安定であり、より選択性のある優れた生理活性作用を有することを発見した。

從つて本発明の目的は新規な光学活性なプロスタグランジンE₁、誘導体及びその楽学的に許容し

- 9 -

得る塩類を提供するにある。

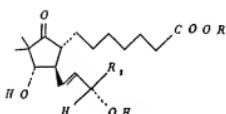
本発明の他の目的は、該新規プロスタグランジンE₁、勝導体及びその薬学的に許容し得る塩類の製法を提供するにある。

本発明の上記目的及び更に多くの他の目的ならびに利点は以下の記載から一層明らかとなるであろう。

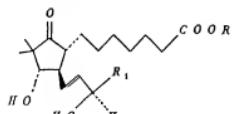
本発明式(I)化合物において、R₁はC₁～C₆のアルキル基、例えばn-ベンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基等を示す。R₂は水素原子又は低級アルキル基、例えばメチル基、エチル基等を示す。式(I)化合物において、R₂が水素原子である場合はその薬学的に許容し得る塩の形であることができ、このような塩類の例としては、例えばNa⁺塩、K⁺塩、アンモニウム塩、アミンから導かれた第4級アンモニウム塩等を示すことができる。

該式(I)化合物は、式中、R₂が水素原子である場合の下記式(I)-1化合物及びR₂が低級アルキル基R¹である場合の下記式(I)-2化合物を包含する。

- 1 1 -

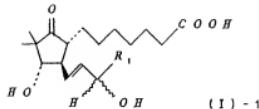


但し式中、R₁、R₂、R₁、R₂、R₁-----及びくさび縫(—→)は式(I)について前記したと同様である。

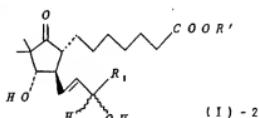


但し式中、R₁、R₂、R₁-----及びくさび縫(—→)は式(I)について前記したと同様である。

本発明式(I)化合物中、R₂が低級アルキル基R¹である前記式(I)-2で表わされる化合物



但し式中、R₁、破綻(-----)、くさび縫(—→)及び波縫(~~~~~)は上記したと同様。

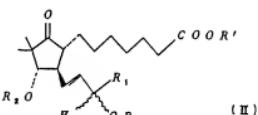


但し式中、R¹は低級アルキル基を示し、R₁、破綻(-----)、くさび縫(—→)及び波縫(~~~~~)は上記したと同様。

又、本発明式(I)化合物は、例えば、下記式で表わされる化合物を包含する。

- 1 2 -

は、下記式(II)



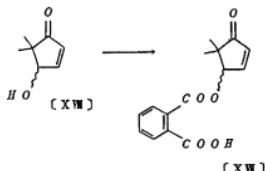
但し式中、R¹は低級アルキル基を示し、R₁はC₁～C₆のアルキル基を示し、R₂は水酸基の保護基を示し、そして式中の波縫(-----)は原子間の結合がアルフア立体配置であることを示し、くさび縫(—→)は原子間の結合がベータ立体配置であることを示し、波縫(~~~~~)は原子間の結合がアルフア又はベータ立体配置のいずれかであるか、もしくはそれらの混合物であることを示す。

で表わされる化合物を脱保護基反応に賦することによつて得ることができる。そして、得られる前記式(I)-2で表わされる化合物は、加水分解反

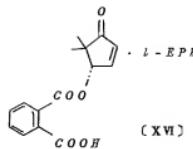
- 1 3 -

石に試すことによって、前記式(I)-1で表わされる化合物[式(I)]においてRが水素原子である化合物]に容易に転化することができる。更に又、上記の式(II)化合物を脱保護基反応後、加水分解反応に試して式(I)-1化合物を得る脱保護の代りに、脱保護式(II)化合物を加水分解反応に試した後に脱保護基反応に試す様によつても、式(I)-1化合物を得ることができる。

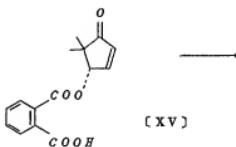
以下に本発明式(I)化合物の製造についてその概要を詳しく述べる。本発明方法一様によれば、式(I)で示される本発明の化合物は、例えば以下の如くして製造することができる。



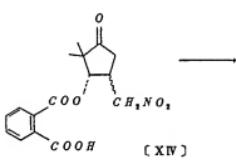
- 15 -



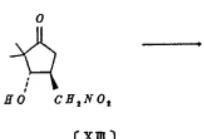
(xvi)



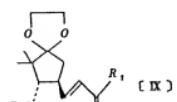
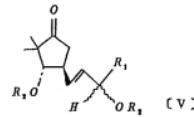
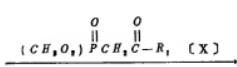
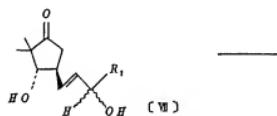
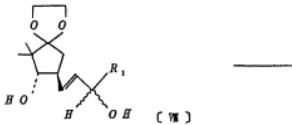
C X V



- 16 -

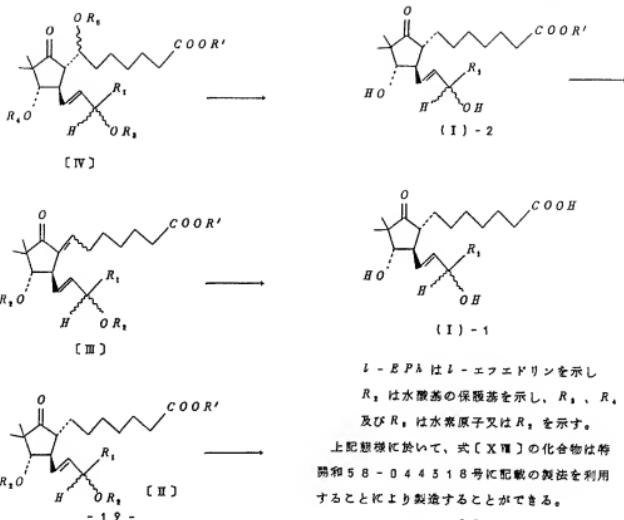


[XIII]



• 178

- 18 -



式〔XIV〕の化合物は、式〔XIII〕の化合物に無水フタル酸を反応させることにより製造することができる。反応溶媒としては通常ピリジンを使用するのが好ましい。反応は例えば約120～150℃にて、例えば約24時間程度の反応時間で行うことができる。

かくして得られた式〔XIV〕の化合物を光学分割試薬として L-エフェドリン を使用する光学分割に付すことにより式〔XVI〕の化合物を製造することができる。分割溶媒としてはアセトニトリル又はイソプロピノールを用いるのが好ましい。たとえば、式〔XIV〕の化合物と約等モル量の L-エフェドリン とをアセトニトリル中で加熱溶解した後、放冷して塩析晶を析出させる。この塩析晶は不需要なジアステロマーを含んでおり、光学純度が低い。従つてこの塩析晶をアセトニトリルで数回たとえば4回再結晶操作を反復して光学的に高純度の式〔XVI〕の化合物を製造することができる。

たとえば、上記例示の如き態様で得ることが出

L-EPH は L-エフェドリン を示し
 R_1 は水酸基の保護基を示し、 R_2 、 R_3
 及び R_4 は水素原子又は R_1 を示す。

上記態様に於いて、式〔XIV〕の化合物は特開昭58-044518号に記載の製法を利用することにより製造することができる。

- 20 -

来る式〔XVI〕の化合物は、その L-エフェドリン を脱離させる反応に付すことにより式〔XV〕の化合物にできる。その一態様によれば、式〔XVI〕の化合物を例えば塩化メチレン等の溶媒に溶解した後、2*N*-塩酸を用いて L-エフェドリン を塩酸塩として抽出する。一方塩化メチレン溶液には式〔XV〕の化合物が溶解しているから、飽和食鹽水を用いて式〔XV〕の化合物の*N*-塩として抽出することができる。抽出液を塩酸で中和することにより式〔XV〕の化合物が遊離するから、例えば塩化メチレンを用いて抽出し、塩化メチレンを留去して式〔XV〕の化合物を得ることができる。

上述のようにして得ることのできる式〔XV〕の化合物をニトロメタンと塩基によるマイケル付加反応に付して式〔XIV〕の化合物を得ることができる。この反応は、例えばエタノールの如き反応溶媒に式〔XV〕の化合物、ニトロメタン、テトラメチルグアニジンを加えて例えば約2.0～約5.0℃にて例えば約2.0時間の反応に付して行

なうことができる。式〔XIV〕の化合物はシス異性体とトランス異性体の混合物として得ることができる。

例えば、上述の如き方法で得ることのできる式〔XIV〕の化合物を加水分解反応に付して式〔XIII〕の化合物を製造することができる。この反応は、式〔XIV〕の化合物を例えばメタノールの如き反応溶媒に溶解し、例えば2N-苛性ソーダを加えて例えば約5時間加熱還流して行なうことができる。反応後、例えば1N-塩酸を加えて酸性とし、次いで例えば酢酸エチルを用いて抽出し、溶媒を留去して式〔XIII〕の化合物のシス異性体とトランス異性体の混合物を得ることができる。これを受けた例はカラムクロマトグラフィー(例えばシリカゲル、例えばル-ヘキサン:酢酸エチル-2:1)による分離精製操作等に付して式〔XIII〕の化合物(トランス異性体)を得ることができる。たとえば、上記のようにして得られる式〔XIV〕の化合物をエチレンアセタール化反応に付して式〔XII〕の化合物を製造することができる。この

- 2 3 -

〔X〕の化合物(式中R₁は前記の通りである)で示されるホスホネートと、例えば水素化ナトリウム、ソジウムメトキシド、ソジウムエトキシド等の如き塩基とを用いて、文献、J. Am.

Chem. Soc., 90, 3247 (1968) 及びJ. Am. Chem. Soc., 85, 1733 (1961)に記載の方法を利用又は応用して、反応させることにより製造することができる。

反応溶媒としては、THF(テトラヒドロフラン)、DME(1,2-ジメトキシエタン)、ジオキサン等のエーテル類、塩化メチレン等が好ましく利用できる。反応は例えば約-20~約70℃の温度、及び例えば約1~約10時間の反応時間で行なうことができる。

この反応で生成する1,1,4位のエチレン基はトランス型が優先して得られる。

又式〔X〕の化合物は、文献、J. Am. Chem. Soc., 90, 3247 (1968) 及びJ. Am. Chem. Soc., 88, 5654 (1966)に記載の方法を利用又は応用して製

反応は、反応溶媒として例えばベンゼンに式〔XIII〕の化合物、エチレングリコール、ピラトルエンスルホン酸1水塩を加えて、例えばD₆anメタル水抜装置を付けて例えば約21時間程度加熱還流することにより行なうことができ、式〔XII〕の化合物を得ることができる。必要により例えばカラムクロマトグラフィーによる分離精製操作に付することができる。

たとえば、上述のようにして得ることのできる式〔XII〕の化合物を例えば三塩化チタンによる還元反応に付すことにより式〔XI〕の化合物を得ることができる。この反応は、反応溶媒として例えばメタノールに式〔XII〕の化合物を溶解し、例えば約-20℃に冷却して、例えばソジウムメトキシドを加えて溶解させ、次いで三塩化チタン-酢酸アンモニウム冰浴液を例えば約-20℃~約0℃にて加えて反応させることにより行なうことができ、式〔XI〕の化合物を製造することができる。式〔XI〕の化合物は、例えば上述のようにして得ることのできる式〔X〕の化合物を式

- 2 4 -

進することができる。

前記式〔IV〕の化合物は、例えば上述のようにして得ることのできる式〔IX〕の化合物に、例えば適當な反応溶媒中で還元剤を作用させてケトン基を水素基に変換する還元反応に付すことにより製造できる。

還元剤の例としては、例えばホウ素、アルミニウム等の金属の水素化物を例示できる。このようないくつかの還元剤の具体例としては例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素亞鉄、シアン化水素化ホウ素リチウム水素化トリメトキシホウ素ナトリウム、水素化トリイソプロキシホウ素カリウム、水素化トリ-sec-ブチルホウ素カリウム、水素化-sec-ブチルホウ素リチウム、水素化シアンホウ素チラ-ル-ブチル-アンモニウム(以上の場合は塩化第一セリウムを添加して使用することも好ましい)、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリメトキシアルミニウムリチウム、水素

- 2 5 -

- 617 -

- 2 6 -

化トリエトキシアルミニウムリナウム、水素化ト
リ-*エチル*-ブロキシアルミニウム-リチウム、
水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエト
キシアルミニウムナトリウム、水素化ビス(2-
メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、そ
の他アルミニウムイソブロキシド、文献J、
Am. Chem. Soc., 94, 8616
(1972)、J. Am. Chem. Soc.,
101, 5845(1979)、J. Org.
Chem., 44, 1365(1979)に記載のケ
トン基の還元剤などを例示できる。その他、ケ
トン基のみを選択的に還元して水酸基とすること
ができるすべての還元剤を適宜に選択して使用する
ことができる。

反応溶媒の例としては、水、メタノール、エタ
ノール、n-ブロノール、イソブロノール等のアルコール類、エチルエーテル、ジオキサン、
DME、THF、ジアリム等のエーテル類、DM
P(N,N-ジメチルホルムアミド)、DMSO
(ジメチルスルホキシド)、HMPA(ヘキサメ

- 27 -

チルホスホルアミド)等を例示できる。

反応は、例えば約-180°C~室温付近の温度
で例えば約1~10時間の条件で行うことができる。

式[V]の化合物のケトン基を水酸基へ変換す
る上記の還元は、通常は立体選択性的に進行しな
いのが普通であつて、得られる式[V]の化合物
の水酸基の絶対配位はR及びS配位の異性体が生
成し、それら異性体の混合物として得られるのが
普通である。又、立体選択性の還元剤を使用した場
合には、これら異性体の生成割合をいいずれか一方
へ大きく偏らせることができる。

かくして得られた式[V]の化合物は二種の異
性体エピマーの混合物として得られるが、これを
例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィー等に
よる分離精製操作等により各々の異性体に容易に
分離することができる。

前記式[V]の化合物は、例えば上述のよう
にして得ることのできる式[V]の化合物を脱アセ
タール反応に付すことにより製造することができる

- 28 -

る。この脱アセタール反応は常法により行うこと
ができる。式[V]の化合物を例えば水を含むアセ
トン、THF、メタノール、エタノール等のアル
コール類などの如き有機溶媒中で、適当な無機及
び有機の酸類、例えば塩酸、硫酸、酢酸、モノク
ロル酢酸等を加えて、例えば約0°C~約70°Cの
温度にて約1~約24時間の反応に付すことによ
り行うことができる。

さらに前記式[V]の化合物(式R)は水酸基
の保護基である。)は、例えば上述のようにして
得ることのできる式[V]の化合物の水酸基を保
護することにより製造することができる。

このような水酸基の保護基R₁の例としてはテ
トラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラン基、
1-メトキシエチル基、1-エトキシエチル基、
1-n-ブトキシエチル基、1-イソブチロキシエチ
ル基、1-オクチロキシエチル、1-イソオク
チロキシエチル基等の1-アルコキシエチル基、
トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、*t*-ブ
-ブチルジメチルシリル基、n-ブロビルジメチ

ルシリル基、トリベンジルシリル基、トリフェニ
ルシリル基等を好ましく例示できる。

式[V]の化合物において水酸基の保護基R₁
がテトラヒドロピラニル基である化合物は、例え
ば、式[V]の化合物を塩化メチレン溶媒中で2
, 3-ジヒドロピランと触量のパラトルエンス
ルホン酸1水塩を加えて、例えば約-20°C~約
50°Cにて、例えば約15分~約120分の反応
に付すことにより製造することができる。

保護基R₁がテトラヒドロフラン基、1-ア
ルコキシエチル基、例えば1-メトキシエチル基、
1-エトキシエチル基、1-n-ブトキシエチ
ル基、1-イソブチロキシエチル基、1-オクチロ
キシエチル基、1-イソオクチロキシエチル基等
である化合物[V]も、同様にして、各々、2,
3-ジヒドロフラン、ビニルアルキルエーテル類、
例えばビニルメチルエーテル、ビニルエチルエー
テル、ビニル-n-ブチルエーテル、ビニルイソ
ブチルエーテル、ビニルオクチルエーテル、ビニ
ルイソオクチルエーテル等との反応に付すこと

より製造することができる。

又、式〔V〕の化合物において水酸基の保護基 R_1 が tert -ブチルジメチルシリル基である化合物は文献 *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 6190 (1972) に記載の方法を利用もしくは応用して、式〔V〕の化合物を *DMP* を反応溶媒として tert -ブチルジメチルクロロシランと、塩基としてイミダゾールを用いる反応により製造することができる。さらに、式〔V〕の化合物において R_1 がトリメチルシリル基、トリエチルシリル基、 tert -ブチルジメチルシリル基、 n -ブロビルジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、トリフェニルシリル基等である化合物〔V〕も、同様にして各々、トリメチルクロロシラン、トリエチルクロロシラン、 tert -ブチルジメチルクロロシラン、トリベンジルクロロシラン、トリフェニルクロロシランとの反応に付すことにより製造することができる。

たとえば上述のような操作で得ることのできる

- 31 -

DMP を反応溶媒として常法により例えば約-70°～約-10°Cにて約30～約90分の条件にて反応させることにより調製することができる。

ついで、上述のようにして得ることのできる式〔V〕の化合物のエノレート溶液に式〔VI〕の化合物を加えて、例えば約-60～約-30°Cにて例えば約30～約90分の反応に付すことにより、前記式〔IV〕の化合物を製造することができる。

この際式〔VI〕の化合物は式〔V〕の化合物の約1～約2倍量を使用するのが好ましい。

反応終了後は常法通り、有機溶媒を用いて生成物を抽出し溶媒を留去して得られた残留物を例えればシリカゲル、酢酸エチル- n -ヘキサン系を用いるカラムクロマトグラフィーによる分離精製操作等に付して化合物〔IV〕を得ることができる。式〔VI〕の化合物については文献 *SYNTH FER-SIS*, 1985, 942 に記載の製法を利用又は応用することにより ϵ -カプロラクトンを出発物質として製造することができる。

式〔V〕の化合物から式〔IV〕の化合物を製造

式〔V〕の化合物と式〔VI〕の化合物（式中、 R_1 は低級アルキル基を示す）とを反応させることにより式〔IV〕の化合物を製造することができる。反応は、式〔V〕の化合物を不活性溶媒、例えば*TBP*、*DME*等の反応溶媒中で、塩基、例えばリチウムジアルキルアミドと例えば約-70°～約-10°Cにて例えば約60～約120分の反応に付して式〔V〕の化合物のエノレートを生成させることにより、行なうことができる。

この際利用するリチウムジアルキルアミドは、種々のジアルキルアミン、例えばジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ビペリジン、ヘキサメチルジシラサン、ジ- n -ブチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジ- n -ブロビルアミン、*N*-エチル- n -ブロビルアミン、*N*-エチル-イソイソプロビルアミン、*N*-エチル- n -ブチルアミン又は*N*-エチル-1-ブチルアミン等と種々の有機リチウム化合物、例えばメチルリチウム又は ϵ -ブチルリチウムとから不活性溶媒、例えば*TBP*又は

- 32 -

する際に保護基 R_1 が脱離し高い保護基の場合には式〔IV〕の化合物の保護基 R_1 が一部又は全部脱離した化合物が生成することができる。この様な化合物が生成物した場合には、その水酸基を再び保護基 R_1 で前述の如き反応に付し、保護して次の工程へ進めるのが好ましい。この際には7位の水酸基も同時に保護されることになる。

たとえば上述のようにして得ることのできる式〔IV〕の化合物（ R_1 及び R_2 は R_1 を示し、 R_2 は水素原子を示す。）を脱離反応に付すことにより式〔III〕の化合物へ変換することができる。

反応は例えば塩化メチレン等の如き不活性溶媒中にて塩基として例えばビリジン、4-ジメチルアミノビリジン等とメチансルホニルクロリドとを該式〔IV〕の化合物に作用させることにより行なうことができる。反応条件としては例えば室温にて例えば約3時間の如き条件を例示することができる。

式〔IV〕の化合物（ R_1 、 R_2 及び R_3 はともに R_1 を示す）の場合には例えば*DBN*（1, 5-

- 33 -

-619-

- 54 -

ジアザビシクロ(4.3.0)-5-ノネン、又はDBU(1,8-ジアザビシクロ(5.4.0)-7-ウンデセンとの反応に付すことにより式[III]の化合物へ変換することができる。反応は例えばベンゼン等の不活性溶媒中で、例えば約60°にて約1時間の如き条件で行うことができる。

かくして得られた式[III]の化合物を還元反応に付すことにより式[II]の化合物を製造することができる。

反応は例えば還元剤としてトリ-*n*-ブチルチンハイドライドを、例えば触媒としてジ-*tert*-ブチルバーオキシドの存在下に式[III]の化合物に作用させることにより行うことができる。反応条件としては例えば約70°～約120°Cにて例えば約1～約5時間の如き条件を示すことができる。

本発明の式[II]化合物中、前記式[II]-2の化合物は、かくして得られた式[II]の化合物の保護基を常法により脱離させることにより製造

- 35 -

することができる。

例えば、式[II]の化合物、但し式中、保護基R₁がテトラヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、1-アルコキシエチル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基を示す式[II]化合物の場合には、例えばメタノール、エタノール等の如き低級アルコール類、含水有機溶媒、例えばTHF-W₁水系などの溶媒中で、例えば塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸、酢酸、草酸等の如き酸類を加えて、例えば約0°～約50°Cにて、例えば約1～約24時間の反応に付すことによりその保護基を脱離させることができる。

また、式[II]の化合物但し式中、保護基R₁が*tert*-ブチルジメチルシリル基、*n*-ブロブジメチルシリル基、トリベンジルシリル基、トリフェニルシリル基を示す式[II]化合物の場合には、文献J. Am. Chem. Soc., 94, 6190(1972)に記載の方法を利用又は応用することにより、例えばTGAの如き反応溶媒中でテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド

- 36 -

との反応に付すことによりその保護基を脱離させることができる。

かくして得られた式[II]中、[II]-2で脱離される化合物を加水分解反応に付すことにより式[II]-1の化合物を製造することができる。このエステル基の加水分解反応には化学的な方法と酵素による方法を利用することができる。

化学的加水分解反応を利用する場合は反応溶媒として例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類・水系を好ましく例示することができ、また塩基としては例えばアンモニア、又は水酸化リチウム・水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の苛性アルカリ、又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を用いることができる。反応は、例えば約0°～約40°Cにて例えば約4～約9.6時間の如き条件で行うことができる。

反応終了後は、例えば希塩酸にて中和し、例えば酢酸エチルの如き有機溶媒を用いて抽出した後、有機溶媒を留去して得られる残留物を例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離精製

操作等に付して製造することができる。

更に別法として酵素による加水分解反応を利用する場合には使用する酵素としては例えばエヌテラーゼ、リバーゼ等を例示することができる。これ等の酵素はいずれもその基源を問わない。

例えばエヌテラーゼを使用する場合はpH 8付近のリン酸緩衝液中で式[II]-2の化合物と例えば胰肝臘のエヌテラーゼとを搅拌し例えば約20°～約50°Cにて例えば約1.2～約5.6時間の如き加水分解反応に付すことができる。

例えばリバーゼを使用する場合はpH 7付近のMellivaineの緩衝液中で式[II]-2の化合物と例えばCandida cylindracea に属する酵素を培養して製造したリバーゼとを搅拌し、例えば約20°～約50°Cにて例えば約1.0～約5.0時間の如き加水分解反応に付すことにより行うことができる。

又いずれの場合にも例えばアセトシンの如き有機溶媒を緩衝液に若干加えて行うことも好ましい。

反応終了後は、例えば酢酸エチルの如き有機溶

- 37 -

様を用いて前述したと同様にして分離精製操作等に付して目的物を得ることができる。

式〔I〕中、式〔I〕-1の化合物はまた、上述した顕様におけると同様にして加水分解反応を先に行つてから、前記したと同様にして脱保護基反応に試すことによつても製造することができる。

本発明式〔I〕化合物中、Rが水素原子である式〔I〕-1化合物の実験的許容しうる塩類の製法は式〔I〕-1の化合物を当量の金属水酸化物、アソニミア、第一アミン、第二アミン、第三アミン等を用いて常法により中和した後、尤とえば直結乾燥等に付して製造することができる。

以上のこれら式〔XIV〕の化合物から式〔I〕化合物に至るまでの各中間体の化合物はそれぞれ所要により、例えばカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の分離精製操作等に付することにより分離精製することができる。

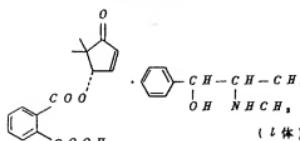
- 3 9 -

19.5gを得た。収率91.1%。

NR (CDCl₃-TMS) δ :

1.12 (5H, s)
1.51 (5H, s)
5.67-6.00 (1H, m)
6.27-6.47 (1H, m)
7.20-8.27 (5H, m)
10.72 (1H, s)

実施例 2 (4S)-4-(2-カルボキシペニソイルオキシ)-5,5-ジメチル-2-シクロベンゼンの4-エドリン塩

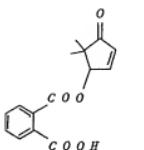


4-(2-カルボキシペニソイルオキシ)-5-ジメチル-2-シクロベンゼンの4-エドリン塩

- 4 1 -

実施例

1 4-(2-カルボキシペニソイルオキシ)-5,5-ジメチル-2-シクロベンゼン



5,5-ジメチル-4-ヒドロキシ-2-シクロベンゼンノン 10.0g、ビリジン 50mLの溶液に無水フタル酸 16.4gを加えて24時間、加熱還流した。放冷した後 1N-塩酸 50mLを加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水 50mLで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮して褐色油状物 32.2gを得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、ワコーゲル 2L、クロロホルム:メタノール = 50:1)による分離精製操作等に付して表題化合物の油状物

- 4 0 -

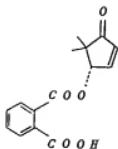
4-エフエドリン 48.2gをアセトニトリル 64.0mLに加熱溶解した後、室温にて一夜、静置した。析出した塩晶を伊取して約 50°C にて4時間真空乾燥して分割された塩晶 6.00gを得た。収率 46.7%、[α]_D²⁵ + 27.4° (C 0.97、メタノール)。

この塩晶 6.00gをアセトニトリル 60.0mLから再結晶して塩晶 5.24gを得た。収率 54.0%、[α]_D²⁵ + 6.30° (C 0.98、メタノール)。この塩晶 5.24gをさらにアセトニトリル 52.0mLから再結晶して塩晶 2.14 gを得た。収率 66.0%、[α]_D²⁵ + 8.00° (C 0.81、メタノール)。この塩晶 2.14 gをさらにアセトニトリル 21.0mLから再結晶して塩晶 1.69 gを得た。収率 79.0%、[α]_D²⁵ + 8.84° (C 0.95、メタノール)。

この塩晶 1.69 gをさらにアセトニトリル 17.0mLから再結晶して塩晶 1.15 gを得た。収率 68.6%、[α]_D²⁵ + 9.25° (C 0.97、メタノール)。mp 142-144°C。

- 4 2 -

実験例 3 (4S)-4-(2-カルボキシペソイルオキシ)-5,5-ジメチル-2-シクロベンゼン



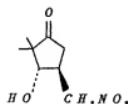
(4S)-4-(2-カルボキシペソイルオキシ)-5,5-ジメチル-2-シクロベンゼンのL-エフエドリン塩2.0gを塩化メチレン100mLに溶解し2N-塩酸2.0mLで3回抽出した。次に塩化メチレン溶液を飽和重曹水50mLで3回抽出した。得られた重曹水溶液を塩酸で中和した後、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して表題化合物の抽出物1.20gを得た。収率9.60%， $[\alpha]_D^{25} +167.52^{\circ}$ ($C 1.10$ 、塩化メチレン)。

- 43 -

 $\text{NMR} (\text{CDCl}_3, - \text{TMS}) \delta :$

1.10, 1.17, 1.23 (6H, s)
2.00 - 3.90 (3H, m)
4.27 - 5.83 (3H, m)
7.23 - 8.50 (4H, m)
10.75 (1H, s)

実験例 5 (3S, 4S)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロベンゼン

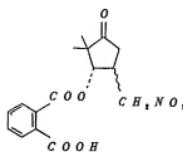


(3S)-3-(2-カルボキシペソイルオキシ)-2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロベンゼン3.28gをメタノール50mLに溶解し、次いで2N-苛性ソーダ1.5mLを加えて5時間、加熱煮沸した。

冷却後、1N-塩酸50mLを加えて酸性とした

- 45 -

実験例 4 (3S)-3-(2-カルボキシペソイルオキシ)-2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロベンゼン



(4S)-4-(2-カルボキシペソイルオキシ)-2,2-ジメチル-4-ニトロメチルシクロベンゼン2.49g、エタノール1.5mLの溶液にトライメチルグアニジン1.25g、ニトロメタン3.61gを加えて20~28°Cで20時間攪拌した。次いで1N-塩酸50mLを加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して表題化合物の油状物3.28gを得た。

- 44 -

後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物3.81gを得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1)による分離精製操作により付して表題化合物(トランス体)8.00gを得た。収率47.1% $[\alpha]_D^{25} -118.8^{\circ}$ ($C 1.2$ 、メタノール)、 $m.p 99 - 107^{\circ}\text{C}$ 。

この結晶を塩化メチレンから再結晶して $[\alpha]_D^{25} -127.3^{\circ}$ ($C 1.01$ 、メタノール)、 $m.p 107 - 108.5^{\circ}\text{C}$ の結晶4.00gを得た。

 $\text{NMR} (\text{CDCl}_3, - \text{TMS}) \delta :$

1.03 (3H, s)
1.13 (3H, s)
1.73 - 3.30 (4H, m, OH含む)
3.82 (1H, d, d, $J = 1.0, 6$ Hz)
4.20 - 5.07 (2H, m)

別にシス体として d -(3S, 4R)-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-4-ニトロメチル

- 46 -

シクロペンタノンの結晶4.00gを得た。収率23.6%。[α]_D²⁰ +5.28° (C 1.0, メタノール)、mp 50~60°C。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

1.07 (5H, s)

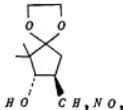
1.14 (5H, s)

1.73~5.67 (4H, m, OHH含む)

4.12 (1H, t, J=4Hz)

4.50~5.50 (2H, m)

実験例 6 (3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 - ニトロメチルシクロペンタノンエチジアセタール

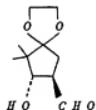


(3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 - ニトロメチルシクロペンタノン
1

- 47 -

5.40~4.25 (1H, m)

実験例 7 (3S, 4R) - 4 - ホルミル - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロペンタノン エチレンアセタール



三塩化チタン - 酢酸アンモニウム水溶液の調製。
(窒素気流下にて) 酢酸アンモニウム 14.9.40 g、水 57.0 mL の水溶液に濃アンモニア水 8.0 mL を加えて pH 9.15 とした。次いで 2.5% 三塩化チタン水溶液 1.9.1.5.4 mL を加えた。さらに濃アンモニア水 1.5 mL を加えて pH 5.12 とした。
アルゴン気流下にて (3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 - ニトロメチルシクロペンタノン エチレンアセタール 1.2.9.5 g をメタノール 1.4.0 mL に溶解し、約 -20°C に冷

- 49 -

15.06g、エナレンケリコール 1.2.4.8 g、メタルエンスルホン酸 1 水塩 0.54 g、ベンゼン 18.0 mL の溶液を Dean - Stark 水拔装置を付けて 21 時間、搅拌しながら加熱還流した。冷却後、反応液を飽和食塩水 15.0 mL、飽和重曹水 8.0 mL、飽和食塩水 8.0 mL の順で洗浄した。水層部を合してさらに酢酸エチルで抽出した。全有機層を合して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して黄色油状物 1.9.2.1 g を得た。これをカラムクロマットグラフィー (シリカゲル、メルク 7754-26、堺化メチレンエチル - 6 : 1) による分離精製操作等に付じて表題化合物の結晶 1.7.9.5 g を得た。収率 9.64%。[α]_D²⁰ +4.2° (C 1.00, メタノール)、mp 28~30°C。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

0.96 (6H, s)

1.30~5.05 (4H, m, OHH含む)

5.28~5.85 (2H, m)

5.93 (4H, s)

- 48 -

却した。次いでジグウムメトキシド 5.15 g を加えて溶解させた。次いで先に調製した三塩化チタン - 酢酸アンモニウム水溶液を -20~0°C にて 20 分で滴下した後、さらに -8~0°C にて 80 分搅拌した。

反応液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄した。得られた洗浄液に食塩を加えて再び酢酸エチルで抽出した。全有機層を合してさらに酢酸エチルで抽出した。全有機層を合して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して表題化合物の油状物 1.3.5.1 g を得た。収率 8.7.0%。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

0.70~1.10 (6H, m)

1.20~2.36 (2H, m)

2.40~3.10 (1H, m)

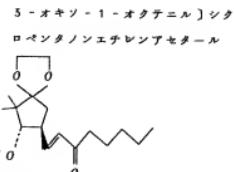
3.95 (4H, s)

5.70~4.12 (1H, m)

9.72~9.91 (1H, m)

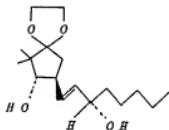
実験例 8 (3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 4 - [(E) -

- 50 -



アルゴン気流下でソグウムメトキシド 5.40 g に無水テトラヒドロフラン 1.80 mL を加え、次いでジメチル 2 - オキソヘプタノンエチルホート 1.39 g、無水テトラヒドロフラン 8.0 mL の溶液を -7 ~ -4 °C にて 27 分で滴下した後、さらに -5 ~ -2 °C にて 50 分攪拌した。次いで (5S, 4R) -4 - ホルミル -3 - ヒドロキシ -2 , 2 - ジメチルシクロペンタノンエチレンアセタール 1.05 g、無水テトラヒドロフラン 8.0 mL の溶液を -5 ~ -3 °C にて 2.3 分で滴下した後、さらに -3 ~ 1.5 °C にて 9.0 分攪拌した。次いで酢酸 2.7 mL を加えた後、熱和食塩水 5.00 mL を加えて分離した。水層を塩酸メチレンで抽出した。すべての有機層

- 51 -



アルゴン気流下で水素化リチウムアルミニウム 1.02 g に無水エーテル 6.5 mL を加えて、次いで (3S, 4S) -3 - ヒドロキシ -2 , 2 - ジメチル -4 - [(E) -3 - オキソ -1 - オクテニル] シクロペンタノンエチレンアセタール 7.2 g、無水エーテル 4.0 mL の溶液を -7.0 ~ -6.6 °C にて 7.0 分で滴下した。さらに引き続 -7.0 ~ -6.8 °C にて 2 時間攪拌した。

次いでメタノールを加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを分解した後、水 1.20 mL を加えて沪過した。沪過残分をエーテル 2.00 mL で洗浄し分離した。水層をエーテルで抽出し、すべてのエーテル層を合して熱和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液を留去して

- 55 -

を合して熱和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶液を留去して黄色油状物 2.53 g を得た。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、メルク 7.754, 1.200 mL、ル - ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 2) による分離精製操作等に付して斑点化合物の油状物 7.36 g を得た。收率 47.4%。[α]_D²⁵ - 9.9° (C 2.00, クロロホルム)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

0.90 - 2.90 (21H, m)
3.63 (1H, t, J = 7 Hz)
3.90 (4H, s)
6.10 (1H, d, J = 1.6 Hz)
6.85 (1H, dd, J = 1.6, 7 Hz)

実施例 9 (3S, 4S) -4 - (E) - (3S) -3 - ヒドロキシ -1 - オクテニル] -3 - ヒドロキシ -2 , 2 - ジメチルシクロペンタノンエチレンアセタール

- 52 -

油状物 6.60 g を得た。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、メルク 7.754, 7.00 mL、塩化メチレン : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 3 : 2) による分離精製操作等に付して斑点化合物の油状物 3.00 g を得た。收率 41.4%。[α]_D²⁵ - 4.2° (C 2.01, クロロホルム)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

0.70 - 2.66 (20H, m)
3.17 - 3.66 (3H, m, 0H を含む)
3.83 - 4.23 (5H, m)
5.63 (2H, m)

別にエピマーとして (3S, 4S - 4 [(E) - (3R) - 3 - ヒドロキシ -1 - オクテニル] -3 - ヒドロキシ -2 , 2 - ジメチルシクロペンタノンエチレンアセタールの油状物 2.74 g を得た。收率 57.8%。[α]_D²⁵ - 8.2° (C 2.01, クロロホルム)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

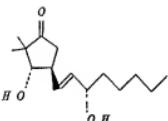
0.67 - 3.00 (21H, m)
3.36 - 3.66 (1H, m)

- 54 -

5.83 - 4.17 (6H, m, OHを含む)

5.63 (2H, m)

実施例 10 (5S, 4S) - 4 - [(E) - (5S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテニル] - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロベンタノン



(5S, 4S) - 4 - [(E) - (5S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテニル] - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロベンタノンエチレン
アセタール 3.00g, アセトン 8.5mL の溶液に氷冷下で 1N - 塩酸 7.66mL を加えて室温にて 4 時間搅拌した。次いで飽和食塩水 7.5mL を加えてエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去
- 55 -

(5S, 4S) - 4 - [(E) - (5R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテニル] - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロベンタノンエチレンアセタール 2.74g, アセトン 7.8mL の溶液に氷冷下で 1N - 塩酸 7.0mL を加えて室温にて 4 時間搅拌した。次いで飽和食塩水 7.0mL を加えてエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物 2.60g を得た。これをカラムクロマトグラフ (シリカゲル、メルク 7754, 500mL, n-ヘキサン:酢酸エチル - 4:5) による分離精製操作等に付して表題化合物の結晶 2.18g を得た。収率 9.35%。mp 60 - 61.5°C。
[α]_D²⁵ - 8.59° (C 1.0, クロロホルム)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

0.70 - 2.86 (20H, m)

3.07 - 3.50 (1H, b, s, OH)

3.47 - 3.90 (2H, m, OHを含む)

3.90 - 4.20 (1H, m)

4.63 - 4.86 (2H, m)

- 57 -

して油状物 3.0g を得た。これをカラムクロマトグラフ (シリカゲル、メルク 7754, 500mL, n-ヘキサン:酢酸エチル - 4:5) による分離精製操作等に付して表題化合物の結晶 2.43g を得た。収率 9.50%。mp 50 - 53°C。

[α]_D²⁵ - 7.16° (C 1.0, クロロホルム)。NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

0.70 - 5.00 (20H, m)

3.45 - 3.87 (2H, m, OHを含む)

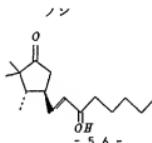
3.87 - 4.50 (2H, m, OHを含む)

4.53 - 4.76 (2H, m)

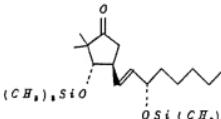
実施例 11 (5S, 4S) - 4 - [(E) -

(5R) - 3 - ヒドロキシ - 1 -

オクテニル] - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロベンタノン



実施例 12 (5S, 4S) - 4 - [(E) - (5S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オクテニル] - 3 - ヒドロキシ - 2, 2 - ジメチルシクロベンタノンエチレンアセタール 2.74g, アセトン 7.8mL の溶液に氷冷下で 1N - 塩酸 7.0mL を加えて室温にて 4 時間搅拌した。次いで飽和食塩水 7.0mL を加えてエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物 2.60g を得た。これをカラムクロマト



グラフ (シリカゲル、メルク 7754, 500mL, n-ヘキサン:酢酸エチル - 4:5) による分離精製操作等に付して表題化合物の結晶 2.18g を得た。収率 9.35%。mp 60 - 61.5°C。
[α]_D²⁵ - 8.59° (C 1.0, クロロホルム)。
NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

0.70 - 2.86 (20H, m)

3.07 - 3.50 (1H, b, s, OH)

3.47 - 3.90 (2H, m, OHを含む)

3.90 - 4.20 (1H, m)

4.63 - 4.86 (2H, m)

- 58 -

ルク7734、500m、n-ヘキサン：酢酸エチル-50:1~20:1)ICによる分離精製操作等に付して表題化合物の油状物3.23gを得た。収率84.8%。[α]_D²⁵-5.79°(C 1.02、クロロホルム)。

NMR(CDCI₃-TMS)δ:

0.12(9H, s)

0.15(9H, s)

0.87-2.90(20H, m)

3.67(1H, d, J=7.5Hz)

3.93-4.50(1H, m)

5.50-5.67(2H, m)

実施例 13 (3S, 4S)-4-[(E)-(3R)-3-トリメチルシリルオキシ-1-オクテニル]-3-トリメチルシリルオキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキサン

- 59 -

口ホルム)。

NMR(CDCI₃-TMS)δ:

0.10(9H, s)

0.13(9H, s)

0.80-2.80(20H, m)

3.63(1H, d, J=7.5Hz)

3.97-4.27(1H, m)

5.47-5.63(2H, m)

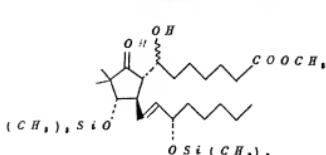
実施例 14 (11S, 13S, 15S)-

11, 15-ビス(トリメチルシリルオキシ)-7-ヒドロキシ-

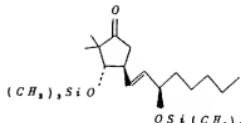
10, 10-ジメチル-9-オキ-

ソプロスト-13-エン-1-オ-

イスクアシドメチルエステル



- 61 -



(3S, 4S)-4-[(E)-(3R)-3-ヒドロキシ-1-オクテニル]-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキサン 2.18g、イミダゾール 2.92g、DMF 5.8mLの溶液に氷冷下にてトリメチルクロルシラン 3.26mLを5分で滴下した後、室温にて5時間搅拌した。次いで水水7.0mLを加えてエーテルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物 4.50gを得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メルク7734、400mL、n-ヘキサン：酢酸エチル-50:1~20:1)による分離精製操作等に付して表題化合物の油状物 2.94gを得た。収率86.1%。[α]_D²⁵-7.1.6°(C 1.0、クロ

- 60 -

アルゴン気流下にて無水テトラヒドロフラン 1.5mL、ジイソブロピルアミン 0.46mLの溶液に 10%n-ブチルリテウムヘキサン溶液 2.12mL を-65~-60°Cにて10分で滴下した。引き続々-60~-50°Cにて70分搅拌した。次いで(3S, 4S)-4-[(E)-(3S)-3-トリメチルシリルオキシ-1-オクテニル]-3-トリメチルシリルオキシ-2, 2-ジメチルシクロヘキサン 1.20g、無水テトラヒドロフラン 5mLの溶液を-65~-62°Cにて1.5分で滴下した後、さらに-60~-50°Cにて8.8分搅拌した。次いでメチル7-オキソヘプタノエート 0.57g、無水テトラヒドロフラン 5mLの溶液を-60~-58°Cにて5分で滴下した後、さらに約-40°Cにて6.0分搅拌した。反応液を冷却和塩化アンモニウム水溶液 6.0mLとエーテル 6.0mLの混合液中に注ぎ、分離した。水層を酢酸エチルで抽出した。すべての有機層を合して酢酸エチルで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物 2.10gを得た。こ

- 62 -

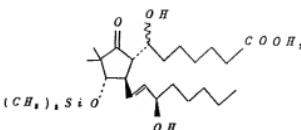
これをカラムクロマトグラフイー(シリカゲル、メルク7734、200mL、n-ヘキサン:酢酸エチル=1.5:2)による分離精製操作に付して表題化合物の油状物1.56gを得た。収率9.51%。
(α)_D²⁵-19.5°(C 1.0、メタノール)。

NMR(CDCI₃-TMS)

0.15(1H, s)
0.88-2.50(5.0H, m)
2.98(1H, d, 0H)
3.60-3.85(4H, m)
4.00-4.25(1H, m)
5.43-5.67(2H, m)

実験例 15 (11S, 15E, 15R)-
11-トリメチルシリルオキシ-7, 15-ジヒドロキシ-10,
10-ジメチル-9-オキソプロスト-13-エン-1-オイツク
アシドメチルエステル

- 63 -



アルゴン気流下にて、無水テトラヒドロフラン40.40mL、ジイソプロピルアミン1.09mLの溶液に10%n-ブチルリチウムヘキサン溶液4.97mLを-70~-65°Cにて5分で滴下した。引き続々-60~-25°Cにて77分攪拌した。次いで(3S, 4R)-4-[α -(E)-3-トリメチルシリルオキシ-1-オクテニル]-3-トリメチルシリルオキシ-2, 2-ジメチルシクロベンゾン2.94g、無水テトラヒドロフラン20mLの溶液を-65~-60°C、15分にて滴下した後、さらに-60~-20°Cにて80分攪拌した。次いでメチル7-オキソヘプタノエート1.28g、無水テトラヒドロフラン1.0mLの溶液を-63~-60°Cにて10分で滴下し

- 64 -

後、さらに約-40°Cにて90分攪拌した。反応液を冷浴和塩化アンモニウム水溶液4.0mLに注ぎ、次で希塩酸にてpH4とした。次いでエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物5.80gを得た。これをカラムクロマトグラフイー(シリカゲル、メルク7734、600mL、n-ヘキサン:酢酸エチル=4:3)による分離精製操作等に付して表題化合物の油状物2.74gを得た。収率7.66%。mp 50-45°C。

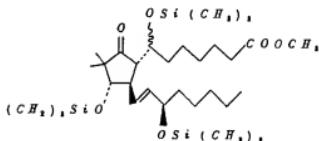
NMR(CDCI₃-TMS) δ:

0.15(9H, s)
0.83-2.85(5.1H, m)
3.25(1H, d, 0H)
3.56-3.83(4H, m)
4.00-4.18(1H, m)
5.45-5.67(2H, m)

実験例 16 (11S, 15E, 15R)-7

, 11, 15-トリ(トリメチル

シリルオキシ)-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスト-13-エン-1-オイツクアシドメチルエステル



(11S, 15E, 15R)-11-トリメチルシリルオキシ-7, 15-ジヒドロキシ-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスト-13-エン-1-オイツクアシドメチルエステル2.10g、イミダゾール1.48g、DMF 5.8mLの溶液に氷合下にてトリメチルクロロシラン1.66mLを加えて室温にて16時間攪拌した。次いで反応液を氷水1.00mL中に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物4.50gを得た。こ

- 65 -

- 627 -

- 66 -

れをカラムクロマトグラフ (シリカゲル、メルク7734、200m、n-ヘキサン:酢酸エチル=2.5:1~1:1) による分離精製操作等に付して表題化合物の油状物2.54gを得た。収率9.30%。

NMR (CDCl₃-TMS) δ:

0.11 (2.7H, s)
0.83-2.96 (2.9H, m)
3.47-3.73 (4H, m)
4.00-4.20 (1H, m)
5.40-5.60 (2H, m)

実施例 17 (11S, 13E, 15S)-11, 15-ビス(トリメチルシリルオキシ)-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスター-7, 13-ジエン-1-オイグタアシドメチルエステル

- 67 -

の7R体の油状物0.84gを得た。収率5.56%。
[α]_D²⁵+1.76° (C1.0、クロロホルム)。

NMR (CDCl₃-TMS) δ:

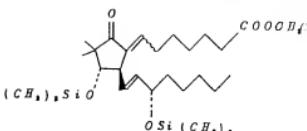
0.10 (9H, s)
0.15 (9H, s)
0.83-2.46 (2.8H, m)
5.15-5.40 (1H, m)
3.65 (5H, s)
3.96-4.23 (1H, m)
5.50-5.67 (2H, m)
6.55-6.85 (1H, m)

別に表題化合物の7Z体の油状物0.22gを得

た。収率1.46%。[α]_D²⁵-3.51° (C1.0、
クロロホルム)。

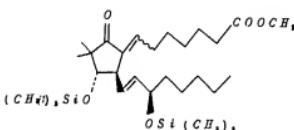
NMR (CDCl₃-TMS) δ:

0.14 (1.8H, s)
0.83-3.53 (2.8H, m)
3.50-3.73 (4H, m)
4.00-4.26 (1H, m)
5.00-6.00 (5H, m)



- 68 -

実施例 18 (11S, 13E, 15R)-11, 15-ビス(トリメチルシリルオキシ)-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスター-7, 13-ジエン-1-オイグタアシドメチルエステル



(11S, 13E, 15R)-7, 11, 15-トリ(トリメチルシリルオキシ)-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスター-13-エン-1-オイグタアシドメチルエテル2.54g、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]四氷冷下にて3時間攪拌した。

反応液を氷水100mlに注いで酢酸エチルで抽

- 69 -

-628-

- 70 -

出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物 2.20 gを得た。これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メルク 7754、250 ml、H₂O-ヘキサン：酢酸エチル = 2.5 : 1 ~ 10 : 1）による粗粗精製操作等に付して我題化合物の 7B 体の油状物 0.89 gを得た。収率 4.08%。[α]_D²⁵ +14.6° (C 1.03, クロロホルム)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ:

1.10 (18H, x)
0.86 - 2.30 (28H, m)
3.07 - 3.53 (1H, m)
3.63 (3H, x)
4.00 - 4.23 (1H, m)
5.50 - 5.63 (2H, m)
6.53 - 6.96 (1H, m)

別に表題化合物の 7 Z 体の油状物 0.78 g を得た。収率 35.8%。[α]_D²⁵ = 34.1° (C 1.01, クロロホルム)。

NMR (C D C L₃ - T M S) δ :

- 71 -

トリ-*n*-ブチルチニハイドライド 1.2 ml、ジ-*tert*-ブチルペオキサイド 1.2 ml を混合し外温 110°C にて 1 時間攪拌した。反応液を冷却後、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、メルク 7734、2.50 ml、n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 0 ~ 1.0 : 1）による分留精製操作等により得た表面活性化合物の油状物 1.02 g を得た。収率 91.6%。[α]_D²⁵ = -2.69° (C 1.0、クロロホルム)。

NMR (*C DCI₃ - TMS*) :
 0.12 (18H, x)
 0.83 - 2.43 (31H, m)
 3.60 - 3.83 (4H, m)
 4.00 - 4.33 (1H, m)
 5.43 - 5.49 (2H, m)

重複例 3.0 (1.1.5 - 1.3.6 - 1.5.8) =

11, 15-ビス(トリメチルシリルオキシ)-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスト-13-エン-1-オイクタシドメチ

- 73 -

0.10 (9 H, s)

0.13 (9 H, s)

0.83 - 3.00 (28H, m)

3.50 - 3.76 (4 II, m)

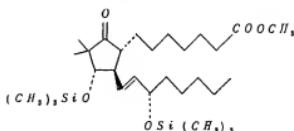
4.00 - 4.27 (1H, m)

5.30 - 5.66 (2H, m)

5.70 - 6.06 (1 II, π)

实例 19 (11S, 13E, 15S) - 11

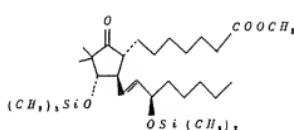
15 - ピス (トリメチルシリルオキシ)
10, 10 - ジメチル - 9 - オキソ
プロスト - 13 - エン - 1 - オイツ
クアシド メチルエステル



(115, 138, 155) - 11, 15-ビ
ス(トリメチルシリルオキシ) - 10, 10-ジ
メチル-9-オキソプロスター-7, 15-ジエン
-1-オイクアンドメチルエステル 1118

- 72 -

ルエヌテル



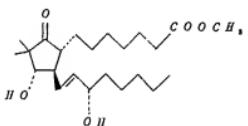
(11S, 15E, 15R) - 11, 15 - ビ
ス (トリメチルシリルオキシ) - 10, 10 - ジ
メチル - 9 - オキソプロスター - 7, 13 - ジエン
- 1 - オイツクアシドメチルエステル 1.80 g,
トリ - ル - プチルチルハイドライド 1.96 mL, ジ
- *tert* - プチルバーオキシド 1.96 mL を混合し,
外温 110°C にて 1 時間搅拌した。反応液を冷却
後カラムクロマトグラフ (シリカゲン、メル
ク 7734, 220 mL, n - ヘキサン: 酢酸エテ
ル - 1: 0 ~ 1: 5: 1) による分離精製操作等に
付して表題化合物の油状物 1.50 g を得た。収率
72.0%。[α]_D²⁵ = -17.4° (C 1.0, クロ
ロホルム)。

- 74 -

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

0.13 (1H, s)
 0.86 - 2.53 (51H, m)
 3.50 - 3.76 (4H, m)
 4.00 - 4.26 (1H, m)
 5.07 - 5.60 (2H, m)

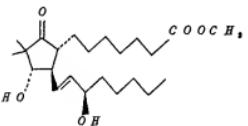
実施例 21 (11S, 13E, 15S) -
 11, 15 -ジヒドロキシ-10
 , 10 -ジメチル-9 -オキソブ
 ロスト-13 -エン-1 -オイツ
 クアシドメチルエスチル



(11S, 13E, 15S) - 11, 15 - ピ
 ス (トリメチルシリルオキシ) - 10 , 10 - ジ
 メチル - 9 - オキソブロスト - 13 - エン - 1 -
 - 75 -

5.52 - 5.65 (2H, m)

実施例 22 (11S, 13E, 15R) -
 11, 15 -ジヒドロキシ-10
 , 10 -ジメチル-9 -オキソブ
 ロスト-13 -エン-1 -オイツ
 クアシドメチルエスチル



(11S, 13E, 15S) - 11, 15 - ピ
 ス (トリメチルシリルオキシ) - 10 , 10 - ジ
 メチル - 9 - オキソブロスト - 13 - エン - 1 -
 オイツクアシドメチルエスチル 1.34g, メタノ
 ール 1.35mL の溶液に氷冷下にてパラトルエンス
 ルホン酸 1 水塩 0.31g を加えて室温にて 2 時間
 搾拌した。

次いで氷冷下にて 5% 食塩水 2mL を加え、さら

にオイツクアシドメチルエスチル 1.36g, メタノ
 ール 1.4mL の溶液に氷冷下にてパラトルエンスル
 ホン酸 1 水塩 0.32g を加えて室温にて 2 時間攪拌
 した。

次いで氷冷下にて 5% 食塩水 2mL を加え、さら
 に飽和食塩水 4.0mL を加えた。塩化メチレンで抽
 出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
 マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状
 物 1.10g を得た。これをカラムクロマトグラフ
 イー (シリカゲル、メルク 7734, 2.00mL,
 ル - ヘキサン : 酢酸エチル - 1 : 1 ~ 3 : 5) に
 による分離精製操作等に付して表題化合物の結晶物
 0.83g を得た。收率 62.0%。mp 3.8 - 3.9
 ℃。[α]_D²⁵ - 27.4° (C 1.02, クロロホル
 ム)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

0.70 - 2.50 (51H, m)
 3.08 (1H, s, OH)
 3.45 - 3.75 (5H, m, OH を含む)
 3.95 - 4.20 (1H, m)

- 76 -

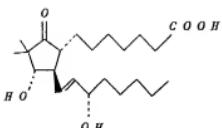
に飽和食塩水 5.0mL を加えた、塩化メチレンで抽
 出した、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸
 マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状
 物 1.09g を得た。これをカラムクロマトグラフ
 イー (シリカゲル、メルク 7734, 2.20mL, n
 - ヘキサン : 酢酸エチル - 1 : 1) による分離精
 製操作等に付して表題化合物の油状物 0.85g を
 得た。收率 65%。[α]_D²⁵ - 4.15° (C
 1.01, クロロホルム)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

0.80 - 2.55 (34H, m, OH を含む)
 3.50 - 3.70 (4H, m)
 4.05 - 4.25 (1H, m)
 5.60 - 5.80 (2H, m)

実施例 23 (11S, 13E, 15S) -

11, 15 -ジヒドロキシ-10
 , 10 -ジメチル - 9 - オキソブ
 ロスト - 13 - エン - 1 - オイツ
 クアシド



(11S, 15E, 15S)-11, 15-ジヒドロキシ-10, 10-ジメチル-9-オキソプロスト-15-エン-1-オイツクアシドメチルエスチル0.54g、アセトン3.7ml、0.1MのpH8リン酸緩衝液3.7ml、シガマ社の豚肝臍エヌクレアーゼ653単位の混合物を室温にて2.3時間攪拌した。

反応液を希塩酸にてpH4とし、硫酸を飽和させて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水酢酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して粗結晶0.34gを得た。これをエーテル：石油エーテル(2:1)から再結晶して実験化合物の結晶2.45gを得た。収率7.47%。
mp 103-106°C。[α]_D²⁵-21.4° (C - 79 -

プロスト-15-エン-1-オイツクアシドメチルエスチル0.55g、アセトン3.8ml、0.1MのpH8リン酸緩衝液3.8ml、シガマ社の豚肝臍エヌクレアーゼ672単位の混合物を室温にて2.4時間攪拌した。反応液を希塩酸にてpH4とし、硫酸を飽和させて酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して油状物4.00gを得た。これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、メルク7754、4.0ml、酢酸エチル：塩化メチレン-2:1)による分離精製操作等に付して実験化合物の油状物2.00gを得た。収率9.2%。
[α]_D²⁵-45.7° (C 1.02、クロロホルム)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :
0.75-2.60 (21H, m)
3.65 (1H, d, J = 6Hz)
4.00-4.50 (1H, m)
5.50-5.90 (5H, m, OH, COOH
を含む)

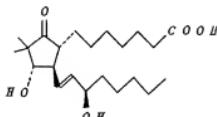
1.0.2. メタノール)。

NMR (CDCl₃ - TMS) δ :

0.80-2.65 (51H, m)
3.60 (1H, d, J = 9.5Hz)
2.95-3.20 (1H, m)
5.50-5.70 (2H, m)
5.70-6.20 (3H, s, OH, COOH)

実施例 24 (11S, 15E, 15R) -

11, 15-ジヒドロキシ-10,
10-ジメチル-9-オキソプロ
スト-15-エン-1-オイツ
クアシド



(11S, 15E, 15R)-11, 15-ジヒ
ドロキシ-10, 10-ジメチル-9-オキソ
- 80 -

手 稿 附 送

昭和61年8月1日

特許庁長官 黒田 明雄 教

1. 事件の表示

昭和61年特許願第142961号

2. 発明の名称

新規プロスタグランジンE₁誘導体及びその製法

3. 納正する者

事件との関係 特許出願人

名 称 日本医薬品工業株式会社

4. 代理 人 平107

住 所 東京都渋谷区赤坂1丁目9番15号
日本自動車会館
氏 名 (6078)弁理士 小田島 平吉
(ほか1名)
電 話 585-2256

5. 納正命令の日付 (自発)

6. 納正の対象

明細書の“発明の詳細な説明”的欄

7. 納正の内容

別紙の通り。



